

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.028>

肺癌的免疫治疗

陈东方 综述 钟润波 审校

(上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海 200030)

[摘要] 近年来, 免疫治疗已成为晚期肺癌新的研究方向。其中免疫检查点抑制药的重要性凸显, 主要包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抑制药与程序性细胞死亡蛋白-1及其配体(PD-L1)抑制药, 尤其是后者已在晚期非小细胞肺癌一线及二线治疗中取得了突破性进展。

[关键词] 肺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制药; 疗效预测标志物; 进展

Immunotherapy of lung cancer

CHEN Dongfang, ZHONG Runbo

(Department of Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract In recent years, immunotherapy has become a new research direction of lung cancer. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) including cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) inhibitors, programmed death-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) inhibitors are becoming more and more important, which have achieved a success in the first-line or second-line treatment for non-small cell lung cancer.

Keywords lung cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; predictive marker; progression

肺癌是中国乃至全球范围内发病率及病死率最高的恶性肿瘤。据2015年统计数据^[1]显示: 中国新发肺癌病例共计73.3万, 死亡人数约61万, 男性比例均明显高于女性。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占总数的80%~85%, 其中鳞癌约占30%, 绝大多数患者就诊时已属晚期。晚期NSCLC主要治疗手段包括: 化学治疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗及中医中药治疗。放化疗对于晚期肺癌的生存改善在过去的40年内仅提高了约5%, 其疗效已经进入了一个平台期, 且由于毒副作用大, 不易被患

者接受, 发展前景有限。针对于肺癌驱动基因的研究近年来进展迅速, 在特定种族的NSCLC患者中, 驱动基因的检测阳性率为50%~80%, 常见的如EGFR, ALK, ROS1等肺癌驱动基因均已有相应的靶向治疗药物出现。靶向治疗使驱动基因阳性患者病情在短时间内获得缓解, 疾病控制时间及总体生存时间均有延长, 但多数肺鳞癌及部分肺腺癌未能检测到相关基因, 或目前尚无针对某种基因突变的药物而使这部分患者无法从靶向治疗中获益, 且其耐药问题日益突出^[2], 这导致晚期NSCLC患者5年生存率不到15%。由于在肿瘤发生

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-04

通信作者 (Corresponding author): 钟润波, Email: 13761156937@139.com

基金项目 (Foundation item): 上海市胸科医院科技发展基金重大重点项目 (2014YZDC20700)。This work was supported by Shanghai Chest Hospital Key Project, China (2014YZDC20700).

发展的过程中, 人体自身的免疫系统异常起着较大的负性调控作用。因此, 针对肿瘤细胞的生物免疫治疗受到了密切关注并进行了大量研究, 且因其毒副作用相对轻微, 选择性和针对性强, 可作为有希望的一种治疗手段, 使肺癌患者从中受益。

生物免疫治疗是以现代分子生物学、细胞生物学和免疫学等为基础, 通过机体对肿瘤的免疫应答, 激活机体的自体防御机制或给予机体外源性物质以调节机体对肿瘤的反应, 刺激机体的免疫反应来对抗、抑制和杀伤肿瘤细胞。传统免疫治疗包括被动免疫形式的单克隆抗体、免疫效应细胞及细胞因子治疗以及主动免疫形式的疫苗治疗。目前研究最多的免疫治疗有两种: 一为针对肿瘤免疫逃逸机制的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI); 二为提取患者T细胞进行人工改造再输回患者体内, 从而更特异、更具杀伤力地杀灭肿瘤细胞的细胞免疫疗法。近些年来, ICI的重要性愈发凸显。ICI又主要分为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抑制剂与程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂两种。代表性CTLA-4抑制剂有ipilimumab和tremelimumab等; 代表性PD-1/PD-L1抑制剂有nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab等^[3]。

1 ICI 相关机制

机体抗肿瘤的适应性免疫效应中, 细胞免疫起主要作用, 初始T细胞在淋巴结发生活化、增殖和分化为效应T细胞, 随后迁移到外周靶器官和组织发挥抗肿瘤效应。T细胞活化的第一信号来自T细胞受体(T cell receptor, TCR)识别抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的抗原肽与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的复合物, 第二信号来自APC上共刺激分子与T细胞的结合。B7家族属于共刺激分子, 和T细胞上的CD28家族分子结合后可提供正负双重协同刺激信号。CD28/B7-1, B7-2是T细胞活化所必需的通路, 而PD-L1(B7-H1), PD-L2(B7-DC)/PD-1, B7-1, B7-2/CTLA-4, B7-H4/BTLA为共刺激分子中3个抑制性通路。

CTLA-4主要表达在免疫细胞上, 与CD28具有高度同源性, 且具有相同的配体, 但CTLA-4与B7分子亲和力较CD28强, CTLA-4竞争性结合B7分子后产生抑制性信号, 阻断CD28/B7-1, B7-2通路,

从而抑制T细胞的增殖与活化^[4]。CTLA-4抑制剂能有效阻止CTLA-4与B7分子结合, 减弱B7-1, B7-2/CTLA-4通路抑制作用, 使T细胞更好地发挥抗肿瘤效应。由于调节T细胞(regulatory T cells, Treg)组成性表达CTLA-4, 具有确切的免疫抑制效应, 而CTLA-4抑制剂同时也解除了Treg细胞对T细胞的抑制。此外, CTLA-4抑制剂还能通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)作用来减少Treg细胞的数量, 从而加强对肿瘤的杀伤力^[5]。

PD-1是一个免疫抑制性受体, 属于T细胞调节受体CD28家族中传导抑制信号的共刺激分子, 与其配体PD-L1或PD-L2结合后可抑制CD4⁺CD8⁺T细胞的增殖与活化, 可导致机体内细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)的凋亡或无能, 并能促进CD4⁺CD25⁺调节性T细胞增殖, 诱导Treg细胞的分化与维持其功能, 从而导致体内肿瘤发生免疫逃逸。PD-1, PD-L1在肿瘤细胞表面呈高表达, 但因其抑制信号呈可逆性, 即已被PD-L1/PD-1通路诱导发生失能的T细胞, 在阻断通路后可被重新激活。PD-1/PD-L1抑制剂通过对PD-L1/PD-1通路进行阻断, 以增强CTL细胞杀伤癌细胞的功能。

2 CTLA-4 抑制剂在肺癌治疗中的进展

CTLA-4抑制剂ipilimumab单药治疗在肺癌实验模型中并未显示出明显的疗效; tremelimumab在II期NSCLC研究中显示单药治疗反应率仅5%, 疾病无进展生存期(progression free survival, PFS)并未改善^[6]。CTLA-4抑制剂单用临床试验结果多为阴性, 失败的机制可能是因为仅作用于APC致敏T细胞的初始阶段, 后续临床试验多与化学治疗或者PD-1抑制剂联合治疗。在一项肺癌一线II期研究中, 纳入包括204例NSCLC与104例小细胞肺癌, 试验设计分3组, 2组是ipilimumab与紫杉醇+卡铂化学治疗联合, 区别是序贯治疗还是同时治疗, 另一组是单纯化学治疗。中位PFS在序贯联合组较长(5.1个月vs 4.2个月, HR=0.69); 亚组分析显示在鳞癌中疗效更佳; 3~4级相关毒副作用发生率为15%^[6]。其他类似ipilimumab联合化学治疗的研究^[7-8]也显示一定成效, 但毒副作用较大。CHECKMATE-032与CHECKMATE-012主要针对ipilimumab联合PD-1抑制剂nivolumab进行相关研究。多中心1/2期试验CHECKMATE-032^[9]旨在比较nivolumab单药

与N+I联合在复发小细胞肺癌中的客观反应率及毒副作用, 试验分4组, 98名患者接受nivolumab 3 mg/kg, 3名接受nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg, 61名接受nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, 54名接受nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg, 客观反应率依次为10%, 33%, 23%, 19%, 3~4级毒副作用率依次为13%, 0%, 30%, 19%。Tremelimumab联合其他治疗的研究较少, 有报道^[10]称, 以联合PD-L1抑制药durvalumab与tremelimumab治疗晚期NSCLC的非随机Ib试验为基础的III期临床试验在进行中。

3 PD-1/PD-L1 抑制药在 NSCLC 二线治疗中的进展

3.1 NSCLC 二线治疗现状

对于驱动基因阴性的晚期NSCLC患者而言, 二线标准治疗主要有多西他赛、培美曲赛(非鳞癌)、吉西他滨、雷莫芦单抗+多西他赛。在对一线治疗失败的晚期患者进行多西他赛与最佳支持治疗对比发现^[11], 多西他赛组中位生存期略延长(7.0个月 vs 4.6个月, log-rank test, $P=0.047$), 接受75 mg/m²多西他赛治疗相对延长近3个月(7.5个月 vs 4.6个月, log-rank test, $P=0.010$)。而在500 mg/m²培美曲赛和75 mg/m²多西他赛比较试验中^[12], 中位PFS均为2.9个月($HR=0.97$, 95% CI: 0.82~1.16), 中位生存期相近(8.3个月 vs 7.9个月, 95% CI: 0.82~1.2), 抗血管生成药物雷莫芦单抗与多西他赛联用相比于多西他赛在PFS及总生存(overall survival, OS)方面也只有很小的改善^[13]。由此可见, 以上二线治疗在生存期改善等方面效果并不突出, 除此之外, 还有其他联合化学治疗或化学治疗与靶向治疗联合等试验也未见明显突破, 而近年兴起的PD-1/PD-L1 ICI却渐渐成为NSCLC新的有效治疗策略。

3.2 CHECKMATE-017 与 CHECKMATE-057

在CHECKMATE-017研究^[14]中, 旨在比较nivolumab对比多西他赛在肺鳞癌二线治疗中的疗效与安全性。相对于多西他赛组, nivolumab组显著改善中位OS, 两组分别为9.2和6.0个月($HR=0.59$, 95% CI: 0.44~0.79, $P<0.001$), 并且也显著改善客观反应率(objective response rate, ORR)和PFS。治疗相关3~4级毒性在nivolumab组为7%, 而多西他赛组为55%, 说明具有一定的安全性。但未发现PD-L1表达水平与疗效存在相

关性。CHECKMATE-057^[15]研究对象是含铂双药化学治疗失败后的非鳞NSCLC患者, 结果同样显示nivolumab组显著改善中位OS, 两组分别为12.2和9.4个月($HR=0.73$, 95% CI: 0.59~0.89, $P=0.002$), 但ORR及PFS未显著延长。除此之外, 还发现PD-L1表达水平越高, 临床获益越大。基于上述研究成果, nivolumab于2015年被美国食品及药物管理局(FDA)批准用于晚期NSCLC的二线治疗, 取代了多西他赛。

3.3 KEYNOTE-010

Pembrolizumab在NSCLCI期研究中显示出较好的抗肿瘤活性, 并且对于PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者疗效更佳^[16]。KEYNOTE-010^[17]进一步探索pembrolizumab, 研究对象是PD-L1 $\geq 1\%$ 一线治疗失败的晚期NSCLC患者, 1:1:1随机接受pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg或每3周1次多西他赛75 mg/m²。结果显示: 在总人群中, OS在2个剂量的pembrolizumab组均改善, 中位OS分别为10.4, 12.7与8.5个月; 3组中位PFS未见明显差异。对于PD-L1 $\geq 50\%$ 的亚组患者, OS在2个剂量的pembrolizumab组均显著改善, 中位OS分别为14.9, 17.3与8.2个月; 3组中位PFS分别为5.0, 5.2与4.1个月。3~5级治疗相关不良事件在pembrolizumab组发生率较西他赛组更低, 分别为13%, 16%与35%。这些结论促使pembrolizumab获批用于晚期NSCLC的二线治疗。另外, 2017年ASCO报道^[18]在对KEYNOTE-010试验多元分析中发现: 一些实验室指标或肿瘤特征如非鳞癌、PD-L1 $\geq 50\%$ 、野生型EGFR突变等与最佳的OS相关。

3.4 POPLAR 与 OAK

POPLAR试验^[19]结果表明: 对于既往治疗失败的NSCLC患者, 相比多西他赛, atezolizumab显著延长OS, PD-L1表达水平越高, 疗效获益越大, atezolizumab耐受性良好。OAK进一步细致验证atezolizumab在二线治疗中的地位。OAK试验^[20]中, 主要研究终点为意向治疗人群及有PD-L1表达人群的OS, 结果显示OS和安全性类似POPLAR。同时发现, 即使在PD-L1无表达的患者中, atezolizumab仍然可使OS显著改善: 2组中位OS分别为12.6与8.9个月($HR=0.75$, 95% CI: 0.59~0.96), 为晚期NSCLC患者二线治疗开辟新的方向。2017年ASCO报道了一项在OAK的基础上, 晚期NSCLC患者疾病进展后继续atezolizumab

治疗的效果评估^[21]。在332名接受过atezolizumab治疗后出现PD(RECISTv1.1)的患者中, 51%继续atezolizumab治疗; 其中7%的患者在靶病变处出现后续反应(在PD的新基线上降低30%), 49%的患者靶病变基本稳定(降低30%~增长20%), 中位OS为12.7个月(95% CI: 9.3~14.9), 且未见安全风险的增加。因此, atezolizumab在疾病进展后继续使用有一定效果。而在2017 ASCO的另一项报道^[22]中, atezolizumab联合一线不同化学治疗方案治疗晚期NSCLC耐受性佳, 且OS及PFS数据支持两者联合的潜在优势。但受限于小样本及过宽的可信区间, 此方向的III期研究正在进一步深入, 同时也期待atezolizumab能在一线治疗中凸显它的优势。

4 PD-1/PD-L1 抑制药在 NSCLC 一线治疗中的进展

以铂类为基础的化学治疗是晚期NSCLC驱动基因阴性的一线标准治疗。尽管化学治疗后生存率有所改善, 但30%的患者并没有抗肿瘤反应, 甚至最初对化学治疗敏感的患者在平均5个月后会呈现不同程度的化学治疗抵抗或病情进展, 约60%一线治疗后进展的患者要接受二线系统治疗^[23]。而PD-1/PD-L1抑制药在二线治疗中显示出的显著成果也推动其向一线治疗进一步探索。

4.1 CHECKMATE-012

在CHECKMATE-012中^[24], 入选的晚期NSCLC患者1:1:1随机接受每2周1次nivolumab 3 mg/kg(A组)、nivolumab 3 mg/kg每2周1次 + ipilimumab 1 mg/kg每12周1次(B组)、nivolumab 3 mg/kg每2周1次 + ipilimumab 1 mg/kg每6周1次(C组)至疾病进展或不可接受的毒性。结果显示单药组中位PFS, ORR及1年OS率随着PD-L1阳性表达增高而增加; 联合用药组(B组与C组)的中位PFS明显长于单药组(8 vs 3.6个月), 1年OS率与单药组未见明显差别(76% vs 73%), 但随着PD-L1阳性表达增高而增加, 并且显著优于单药组。所有治疗相关不良反应在B组与C组分别为82%与72%, 3~4级治疗相关不良反应在B组与C组分别为37%与33%。治疗相关不良反应最常见的是皮肤(B组39%, C组36%), 胃肠道(B组24%, C组23%), 内分泌(B组11%, C组21%)。总体最常见的3~4级治疗相关不良反应是脂肪酶增高(B组8%, C组无), 肺炎(B组5%, C组3%), 肾上腺功能不全(B组3%, C组5%),

结肠炎(B组3%, C组5%)。严重治疗相关不良反应在B组与C组分别为32%与28%。导致停药最常见的治疗相关不良反应是肺炎(B、C组均为5%)。无治疗相关死亡事件发生。除此之外, N+I联合在PD-L1表达<1%的患者中仍可观察到卓越的抗肿瘤活性。后续的长期随访数据也将会呈现2年OS率。

4.2 CHECKMATE-026 与 KEYNOTE-024

CHECKMATE-026针对PD-L1阳性的晚期NSCLC患者比较含铂类双药化学治疗与nivolumab作为一线治疗的疗效, 但最终失败告终。结局与之截然不同的KEYNOTE-024却大获成功。KEYNOTE-024试验中^[25], 使用pembrolizumab与铂类基础化学治疗作为一线方案分别治疗PD-L1 \geq 50%晚期NSCLC, 排除了EGFR突变阳性与ALK重排的患者。Pembrolizumab与化学治疗相比, 前者中位PFS为10.3个月, 后者仅为6.0个月(HR=0.50, 95% CI: 0.37~0.68, $P<0.001$)。OS, ORR及安全性也皆显示显著优于化学治疗。由此可见, 单药pembrolizumab作为一线治疗在高度选择的PD-L1 \geq 50%人群中获益, 因此, 美国FDA于2016年批准用于晚期NSCLC患者一线治疗。据2017 ASCO报道^[26], 基于KEYNOTE-024继续观察发现: 由于一线pembrolizumab治疗显著改善PFS, 与化学治疗相比, 接受pembrolizumab治疗的患者更少接受二线以上治疗, PFS2仍然显示一线pembrolizumab组优于化学治疗组(NR vs 8.6个月)。中位随访时间至19个月后, 尽管化学治疗组有更多比例患者接受交叉治疗, pembrolizumab组的更新OS仍显著优于化学治疗组。

4.3 KEYNOTE-021

Pembrolizumab作为单药治疗晚期NSCLC已显示出出色的疗效, KEYNOTE-021^[27]探讨的是pembrolizumab与卡铂+培美曲赛联合治疗晚期非鳞NSCLC的效果, 排除了EGFR突变阳性与ALK重排的患者。研究^[27]发现联合用药相比单独化学治疗有更好的ORR(55% vs 29%), 3级以上治疗相关不良反应联合组更高(39% vs 26%)。在联合用药组最常见的是贫血(12%)和中性粒细胞减少(5%), 其他不良反应如急性肾损伤、淋巴细胞计数减少、疲劳、中性粒细胞减少、血小板减少各占3%; 在单独化学治疗组最常见的是贫血(15%), 其他如中性粒细胞减少、全血细胞减少、血小板减少各占3%。2017 ASCO报道后续观察KEYNOTE-021^[28]

中的G队列,发现在额外增加5个月的随访时间后,一线P+化学治疗与单独化学治疗相比,仍有临床相关疗效的进展,包括ORR接近翻倍,病情进展或死亡风险减半,以及OS改善的趋势。说明pembrolizumab联合化学治疗对于晚期非鳞NSCLC可能是一种有效且耐受的一线治疗方案。

5 PD-1/PD-L1 抑制药在 NSCLC 治疗中的其他相关进展

在2017年欧洲肺癌大会(ELCC)上报告了一项回顾性研究^[29],入选患者既往均接受过化学治疗,研究组为既往接受过PD-1/PD-L1抑制药治疗的患者,对照组则否。结果显示研究组PR率显著高于对照组(27% vs 7%, OR=0.3, $P<0.0001$)。两组SD的患者比例分别为51%与53%,PD的比例分别为22%与40%。多变量logistic回归显示:年龄、性别、既往化学治疗方案数目、肿瘤组织学类型、吸烟史、不同挽救化学治疗方案等与患者化学治疗的PR率均无相关性。可见既往接受过PD-1/PD-L1抑制药治疗的患者,后续挽救化学治疗的效果相对更好。

2017 ASCO^[30]报告了一项nivolumab作为新辅助疗法在早期可切除NSCLC中的疗效评估,结果显示:nivolumab作为新辅助疗法并没有使手术延期;9/21(43%)患者有主要病理反应(在切除标本中活的肿瘤细胞 $<10\%$),其效果可与顺铂为基础的新辅助疗法媲美;术后中位9个月随访期内,86%患者仍存活并且无复发。ICI作为早期NSCLC的新辅助治疗也是未来值得探索的方向。

在2017EMSO大会上,III期PACIFIC结果正式公布^[31]。在无法手术切除的局部晚期NSCLC患者中,接受标准含铂的同步放化学治疗后未发生疾病进展者,使用durvalumab维持治疗有显著获益。与标准治疗相比,durvalumab延长PFS超过11个月(16.8个月 vs 5.6个月, HR=0.52, 95% CI: 0.42~0.65)。Durvalumab组对比安慰剂组,显著提高ORR,两组分别为28.4% vs 16.0% (RR=1.78, 95% CI: 1.27~2.51)。此外,评估两组至患者死亡或远处转移的时间,durvalumab组亦显著优于安慰剂组(23.2个月 vs 14.6个月, HR=0.52, 95% CI: 0.39~0.69, $P<0.0001$)。

6 ICI 在广泛期小细胞肺癌治疗中的进展

一项I/II期试验^[9]研究了化学治疗进展

后广泛期小细胞肺癌单独使用nivolumab及与ipilimumab联合使用的疗效。患者分别接受3 mg/kg nivolumab每2周1次与在此基础上继续用nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg或nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg每3周1次,连续4个周期。主要研究终点ORR分别为10%, 23%, 19%;中位PFS分别为1.4, 2.6, 1.4个月;中位OS分别为4.4, 7.7, 6个月。3~4级治疗相关不良反应在nivolumab单药与联合用药组分别为13%, 19%~30%。在铂类敏感或难治性患者中也可见疗效,治疗反应与PD-L1表达状态无关。而另一项II期单臂试验^[32]研究了10 mg/kg pembrolizumab每2周1次在24例PD-L1 $>1\%$ 广泛期小细胞肺癌中的疗效。结果显示ORR为33.3%(95% CI: 15.6~55.35),中位PFS为1.9个月(95% CI: 1.7~5.9),中位OS为9.7个月(95% CI: 4.1~NR)。2例患者发生3~5级治疗相关不良反应,自身免疫相关事件主要是结肠炎、输注部位反应、甲状腺炎、细胞因子释放综合症。此外,在初治广泛期小细胞肺癌患者分别接受卡铂+依托泊苷+ipilimumab/安慰剂的试验中,发现两组ORR及OS相类似。关于疗效预测标志物,由于PD-L1表达率较低及其表达缺乏与获益时间的相关性暗示PD-L1不可能成为小细胞肺癌免疫治疗的预测指标。目前免疫治疗在小细胞肺癌中的阳性进展较少。

7 疗效预测标志物

7.1 PD-L1

PD-L1是目前最为熟悉的疗效预测标志物,一般而言,PD-L1表达越高,提示预后越差,对ICI效果越好,越有利于患者选择。然而事实并非如此理想,针对此标志物仍有一些问题存在^[33]。第一,对于PD-L1过表达没有标准界值定义;第二,在肿瘤细胞或免疫细胞上表达PD-L1是一个动态过程;第三,不同检测技术(检测抗体如Dako 22C3, Dako 28-8, VentanaSP14)会导致对PD-L1检测结果的不同;第四,先前的放射治疗、化学治疗或抗血管药物治疗会诱导PD-L1的表达;第五,一些PD-L1低表达或无表达的患者也对ICI有反应等。尽管如此,PD-L1相较于其他标志物还是能筛选出更多获益患者,目前仍需进一步明确检测技术标准及阳性标准等。

7.2 肿瘤突变负荷

另一方面,近期一项评价肿瘤突变负荷(tumor

mutation burden, TMB)(即肿瘤中出现的体细胞错义突变总数)对于治疗结局影响的探索性分析^[34]显示: 在高TMB患者中, nivolumab组有效率比化学治疗组高(47% vs 28%), 且中位PFS也更长(9.7个月 vs 5.8个月), 疾病进展或死亡风险比为0.62, 表明选用TMB作为生物标志物更能体现nivolumab的临床获益。其背后原因可能是高TMB通过增加肿瘤抗原数量, 加强肿瘤免疫原性, 引起抗肿瘤免疫反应。另外也有研究^[35]证实: TMB越高, 肿瘤部位免疫杀伤活性越大; PD-1/PD-L1抑制药治疗多种肿瘤的ORR与TMB成正相关^[36]。由此看来, TMB或许是个不错的疗效预测标志物。不过TMB仍存在一些缺陷^[36-38], 譬如从突变到产生新抗原, 形成MHC-抗原肽复合物, 再到被T细胞所识别, 每一步都有很大折损, 也就意味着只有TMB达到一定量才有可能激活抗肿瘤免疫; 驱动突变很少产生新抗原^[36]; 若多数突变是亚克隆突变, 那么可能无法预测疗效^[33]等。TMB在精准筛选患者方面带来希望的同时也带来了挑战。

7.3 微卫星不稳定/错配修复基因缺陷

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)/错配修复基因缺陷(mismatch-repair deficiency, MMRD)在肿瘤免疫治疗中也获得一定关注。微卫星DNA是广泛分布于基因组的短串联重复序列, MSI是指与正常组织相比, 在肿瘤中某一微卫星由于重复单位的插入或缺失而造成的微卫星长度的任何改变。MMRD会导致MSI, MSI使肿瘤合成具有潜在免疫原性的新抗原, 从而引起免疫反应^[39]。在2015年的一项试验^[40]确定MMR状态可作为pembrolizumab疗效预测标志, 在该项试验中, MMRD的结直肠癌或非结直肠癌患者在PFS和反应率方面均优于错配修复基因完备的结直肠癌患者, 但肺癌并未列入该项研究。因此后续开展了MSI在肺腺癌中的研究^[41], 结论为MSI在肺腺癌中(无论吸烟或驱动基因状态)是小概率事件, MSI/MMRD在临床中不能作为接受ICI的疗效预测标志。并且也有研究^[33]表明: 一些错配修复基因完备/微卫星稳定的肿瘤患者从PD-1抑制药治疗中获益, 因此还需要更多临床试验来确定该标志物的预测作用。

7.4 其他标志物

其他标志物如PD-L2, IFN- γ , IDO, 吸烟, 驱动基因状态, 肿瘤微环境分子表型、炎症基因

表达等也在研究中。关于驱动基因状态, 在一项二线研究^[42]中发现: 合并有EGFR驱动基因突变的患者不能从PD-1/PD-L1抑制药中获益, 甚至疗效不如化学治疗。

8 结语

ICI给肺癌治疗带来新的曙光, 特别是PD-1/PD-L1抑制药nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab在晚期二线或一线治疗中占据主要地位, 不管单药还是与其他药物联合, 在各方面指标如ORR, PFS, OS, 毒副作用等普遍显示出一定优势。与此相比, CTLA-4抑制药则逊色很多, 单药治疗不理想, 后续试验多为与化学治疗或PD-1抑制药联合, 相关数据较少。针对ICI, 目前仍需关注以下几方面: 同一情况下如果使用单药, PD-1抑制药和PD-L1抑制药哪个更好? 如果使用联合治疗, 除了与化学治疗、CTLA-4抑制药联合, 能否予放射治疗、靶向治疗联合? 不管单药或联合, 是否可根据PD-L1的阴阳性作为筛选指标, 如果选择阳性, PD-L1表达的界值如何确定? 能否找到更加完美的疗效预测标志物来精准筛选患者等等? 对于精准免疫治疗, 其含义可以分为两点, 一方面是对肿瘤-免疫的精准认识, 另一方面是对免疫治疗的精准把握。如今, 随着对疗效预测标志物、肿瘤免疫表型、肿瘤微环境、肿瘤-免疫环路等深入了解, 在此基础上的免疫策略也将会越加清晰。免疫治疗作为肿瘤新型治疗模式, 仍待探索, 从而让更广泛的患者获益, 使治疗个体化、精准化。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
2. 皮灿, 张一辰, 徐崇锐, 等. 表皮生长因子受体敏感突变阳性非小细胞肺癌耐药后的精准治疗[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(2): 94-97.
PI Can, ZHANG Yichen, XU Chongrui, et al. Precision treatment after resistance to first-generation EGFR-TKI in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2017, 39(2): 94-97.
3. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, et al. Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(12): 1571-1581.

4. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 565-594.
5. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710.
6. Bustamante Alvarez JG, González-Cao M, Karachaliou N, et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(3): 209-222.
7. Arriola E, Wheeler M, Galea I, et al. Outcome and biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1511-1521.
8. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 75-83.
9. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 883-895.
10. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308.
11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2095-2103.
12. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597.
13. Barnfield PC, Ellis PM. Second-line treatment of non-small cell lung cancer: new developments for tumours not harbouring targetable oncogenic driver mutations[J]. *Drugs*, 2016, 76(14): 1321-1336.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
16. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
17. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
18. Herbst RS, Baas P, Kim D, et al. Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: Multivariate analysis of KEYNOTE-010[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9090.
19. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
20. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.
21. Gandara D R, Von Pawel J, Sullivan RN, et al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9001.
22. Liu SV, Camidge DR, Gettinger SN, et al. Atezolizumab (atezo) plus platinum-based chemotherapy (chemo) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Update from a phase 1b study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9092.
23. Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, et al. Historical evolution of second-line therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 4.
24. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
25. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
26. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9000.
27. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
28. Papadimitrakopoulou V, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of

- KEYNOTE-021 cohort G[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9094.
29. Leger PD, Rothschild S, Castellanos E, et al. Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 9084.
30. Chaft JE, Forde PM, Smith KN, et al. Neoadjuvant nivolumab in early-stage, resectable non-small cell lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 8508.
31. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage iii non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
32. Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3823-3829.
33. Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116: 116-124.
34. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128.
35. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 48-61.
36. Yarchoan M, Johnson BR, Lutz ER, et al. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 209-222.
37. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330.
38. Kristensen VN. The antigenicity of the tumor cell - context matters[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(5): 491-493.
39. Colle R, Cohen R, Cocheureau D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(1): 42-51.
40. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
41. Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, et al. DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: microsatellite instability analysis using the Promega panel[J]. *Lung Cancer*, 2017, 110: 26-31.
42. 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. PD-1/PD-L1抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(2): 138-142.
- JIANG Zhansheng, PAN Zhanyu, REN Xiubao. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(2): 138-142.

本文引用: 陈东方, 钟润波. 肺癌的免疫治疗[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 167-174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.028

Cite this article as: CHEN Dongfang, ZHONG Runbo. Immunotherapy of lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(1): 167-174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.028